

## Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的、臨床的検討

沢江 義郎・岡田 薫・柳瀬 敏幸  
九州大学医学部第一内科学教室, 医療短期大学

滝井 昌英  
福岡大学医学部第二内科学教室

永野 英世・永淵 正法  
唐津赤十字病院内科

新しく開発された注射用 Cephalosporin 系抗生物質である Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) について、基礎的、臨床的検討を試みた。

九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離菌に対する Cefmenoxime の抗菌力について、接種菌液が $10^6$  cells/ml のときの MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下の占める割合でみると、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* 100%, *Streptococcus faecalis* 24%, *Escherichia coli* 96%, *Klebsiella* sp. 100%, *Enterobacter* sp. 76%, *Serratia marcescens* 61%, *Proteus* sp., *Citrobacter* sp., *Salmonella* sp., *Shigella* sp. 100%, *Pseudomonas aeruginosa* 32%, *Acinetobacter* sp. 50%であった。とくに、グラム陰性桿菌では $0.10\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  のものが多かった。

健康成人男子 3 名に Cefmenoxime の 1 g を筋注および 1 時間点滴静注したところ、それぞれ平均値で $34.1, 56.1 \mu\text{g/ml}$  のピーク値と、74分と63分の半減期、 $47.1, 63.8 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$  の AUC が認められ、尿中排泄率は注射終了後 6 時間までに70, 80%と良好であった。

肺炎10例、尿路感染症 4 例、菌血症 2 例、髄膜炎、副鼻腔炎、口唇潰瘍、外耳道炎の各 1 例、計 20 例に、Cefmenoxime を 1 日 1~6 g, 3~28 日間使用し、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 4 例、判定不能 3 例であった。副作用として、下痢、発熱、口腔内に異和感 4 例が認められ、臨床検査成績で好酸球増多傾向のみられたものが 4 例認められた。

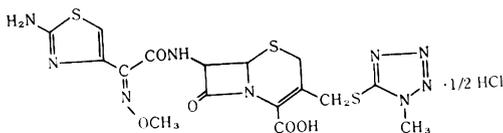
## 1. はじめに

新しく武田薬品中央研究所で開発された Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は Fig. 1 に示すような新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質である。その構造上の特徴としては、Cefuroxime から始った一連の 7-Aminoccephalosporanic acid の 7 位の側鎖に Methoxyiminoacetyl 基を有する  $\beta$ -lactamase に安定なものであり、さらに 3 位の側鎖に Cefamandole や Cefoperazone などと同じように Tetrazole 環を有することである<sup>1)</sup>。

従って、その抗菌力は *Serratia marcescens* や *Bacteroides fragilis* まで拡大され、グラム陰性桿菌にはこれまでの Cephalosporin 系薬剤よりはるかにすぐれたものであり、血中半減期も約 1 時間と比較的長く、尿中への移行のよいものといわれている<sup>2)</sup>。

われわれもこの CMX について、九州大学第一内科入院患者からの臨床分離菌に対する抗菌力、健康成人に投与したときの血中濃度と尿中排泄量を検討するととも

Fig. 1 Chemical structure of CMX



に、臨床応用したときの臨床効果、副作用の有無など、その有用性について検討したので報告する。

## 2. 材料および方法

## 1) 臨床分離菌に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者の咽頭粘液、喀痰、尿、血液などの臨床材料から、主として昭和53年9月から昭和54年6月までの間に分離された *Staphylococcus aureus* 22株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、*Streptococcus faecalis* 21株、*Escherichia coli* 27株、*Klebsiella pneumoniae* 25株、*Klebsiella oxytoca* 1株、*Enterobacter cloacae* 16株、*Enterobacter aerogenes* 9株、*S. marc-*

Table 1 Background of healthy volunteers

Name	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	Surface area (m <sup>2</sup> )
M. O.	33	m	170	52	1.60
M. S.	30	m	170	66	1.77
J. K.	27	m	166	61	1.68
Mean ±S.D.	30±3		168.7±2.3	59.7 ±7.1	1.68±0.09

*escens* 13株, *Proteus vulgaris* 3株, *Proteus mirabilis* 7株, *Proteus morgani* 2株, *Citrobacter* sp. 5株, *Salmonella typhi*, *Paratyphi*-A, B 各1株, *Shigella flexneri* 2株, *Shigella sonnei* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 25株, *Acinetobacter* sp. 2株と, 九州大学病院附属検査部で臨床各科からの病材から分離された *S. marcescens* 144株について, 日本化学療法学会標準法(スポット法)により CMX および対照薬としての Cefazolin (CEZ) の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌液はトリプトソイブイオン(栄研)による一夜増菌培養液(10<sup>8</sup> cells/ml)と, 滅菌生理食塩液による100倍希釈液(10<sup>6</sup> cells/ml)とを用いた。また, 測定用培地にはハートインフュージョン寒天培地(栄研)を用いた。

## 2) 血中濃度および尿中排泄率測定

Table 1 に示すような健康成人男子 3 名について, CMX の 1g を Cross over で筋注および1時間点滴静注したときの血中濃度および尿中排泄量を測定した。

まず, CMX の 1g を 0.5% リドカイン液 5 ml に溶解して腎筋内に注射したときの, 注射前, 注射後15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間に約 4 ml を採血し, 凝固したのち血清を分離した。また, 注射直前, 注射後6時間までの2時間毎の尿量を測定し, その一部を採取した。

さらに1週間後に, CMX の 1g をソリタ T-3液200 ml に溶解して1時間かけて点滴静注したときの, 注射前, 点滴開始後30分, 点滴終了直後, 点滴終了後15分, 30分, 1時間, 2時間, 4時間, 6時間に約 4 ml ずつ採血し, 血清を分離した。また, 点滴開始直前, 点滴開始から終了直後まで, および点滴終了後から6時間までの2時間毎の尿量を測定し, その一部を採取した。これらの血清および尿は CMX の濃度測定まで-20°Cに凍結保存した。

血清中および尿中の CMX の濃度測定は *P. mirabilis* ATCC 21100を検定菌とする薄層カップ法によって行った。検体の希釈には血清は Moni-Trol I, 尿は pH 7, 0.1M リン酸緩衝液を用いた。また, 標準曲線

の作成にはそれぞれの希釈液を用いた。

得られた3名の血中濃度およびその平均値について, Two compartment open model による薬動学的係数をコンピューターによる最小二乗法により求め, 筋注と点滴静注による係数の比較を試みた。また, それぞれの投与方法で得られた血中濃度の平均値からの係数を用いて血中濃度の Simulation curve を描かせた。

## 3) 臨床成績

九州大学第一内科および関連病院内科に昭和54年7月から昭和55年3月までの間に入院した肺炎10例, 腎盂腎炎や膀胱炎の急性尿路感染症4例, 菌血症2例, 髄膜炎, 副鼻腔炎, 口唇潰瘍, 外耳道炎各1例の合計20例に, CMX による治療を行い, その臨床成績について検討した。

CMX の投与量, 投与方法は, 主として1日2g, 朝夕2回に分けてソリタ T-3 液200 ml に溶解して1時間点滴静注したが, ごく一部で500 ml に溶解して2時間点滴静注した。1例では20%ブドウ糖液20 ml に溶解して5分間で静注した。また, 重篤な基礎疾患を有するものには1日3~6g を使用した。なかには, 1日1g, 朝夕2回に分けて2筋注も行った。重症例で他剤の併用を行わざるを得ない場合には, 投与開始時期をずらすなど, 本剤の臨床効果がうかがえるように工夫したが効果判定から除外した。なお, 本剤投与前に皮内反応を行い, 全例陰性であることを確認した。

臨床効果の判定には, 解熱などの全身状態の改善と, 局所炎症所見ならびに起炎菌の消失, および検査成績の改善によった。すなわち, 解熱がみられ, 局所炎症所見の改善, 起炎菌の消失, CRP の陰性化, 白血球増多の改善, 赤沈値の正常化などの認められたものを「有効」とし, とくに1週間以内の短期間に有効であったものを「著効」とした。解熱などの全身状態および局所炎症所見の改善はみられたが, 検査成績の完全な正常化がみられなかったときや, 薬剤の中止により再燃のみられたものを「やや有効」とし, 解熱などの臨床症状および検査成績の改善が認められなかったものを「無効」とした。とくに, 起炎菌の消長について, 菌消失, 菌減少, 菌消失せず, 菌交代といった細菌学的効果を併記した。

副作用については, 患者の訴えをよく聞くとともに, 血液学的検査, 血清生化学的検査を定期的に施行し, その成績の変動を観察した。

## 3. 成績

### 1) 臨床分離菌に対する抗菌力

九州大学第一内科入院患者および九州大学附属病院検査部の臨床材料から分離された菌株について, CMX お

Table 2 Susceptibility of *S. aureus* (22 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>						10 (45.5)	12 (100)						
	10 <sup>6</sup>						19 (86.4)	3 (100)						
CEZ	10 <sup>8</sup>					10 (45.5)	11 (95.5)				1 (100)			
	10 <sup>6</sup>				6 (27.3)	16 (100)								

( ): Cumulative percent

Table 3 Susceptibility of *S. epidermidis* (3 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>								2 (66.7)	1 (100)				
	10 <sup>6</sup>							2 (66.7)		1 (100)				
CEZ	10 <sup>8</sup>							1 (33.3)	2 (100)					
	10 <sup>6</sup>						2 (66.7)	1 (100)						

( ): Cumulative percent

Table 4 Susceptibility of *S. faecalis* (21 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>												1 (4.8)	20 (100)
	10 <sup>6</sup>							1 (4.8)	2 (14.3)	2 (23.8)	1 (28.6)	3 (42.9)	4 (61.9)	8 (100)
CEZ	10 <sup>8</sup>										9 (42.9)	10 (90.5)		2 (100)
	10 <sup>6</sup>									1 (4.8)	11 (57.1)	7 (90.5)		2 (100)

( ): Cumulative percent

よび CEZ の MIC を測定し、両者を比較した。

*S. aureus* 22株では、Table 2 に示すように、接種菌液が10<sup>8</sup> cells/ml のとき CMX は1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEZ の0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に比べて1段階劣る成績であった。しかし、CEZ には25  $\mu\text{g/ml}$  のものが1株認められた。10<sup>6</sup> cells/ml のときは CMX は大部分が1.56  $\mu\text{g/ml}$  で、3株が3.13  $\mu\text{g/ml}$  であったが、CEZ は0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、1~2段階劣っていた。

*S. epidermidis* 3株では、Table 3 に示すように、CMX は接種菌液が10<sup>8</sup> cells/ml のとき6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  で、CEZ と比べてやや劣るにすぎなかったが、10<sup>6</sup> cells/ml のとき3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であるのに対して、

CEZ は1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  と、1段階劣る成績であった。

*S. faecalis* 21株では、Table 4 に示すように、接種菌液が10<sup>8</sup> cells/ml のとき CMX は100  $\mu\text{g/ml}$  の1株以外はすべて100  $\mu\text{g/ml}$  以上で、CEZ の19株、91%が25~50  $\mu\text{g/ml}$  であるのに比べると2~3段階劣っていた。10<sup>6</sup> cells/ml のときは CMX は3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  のものが5株、24%あり、100  $\mu\text{g/ml}$  以下のものが13株もあったが、CEZ は大部分が25~50  $\mu\text{g/ml}$  であり、CMX の優れたものと劣ったものがあった。これまでのグラム陽性球菌に対する CMX の MIC の累積百分率を図示すると Fig. 2 のようになる。

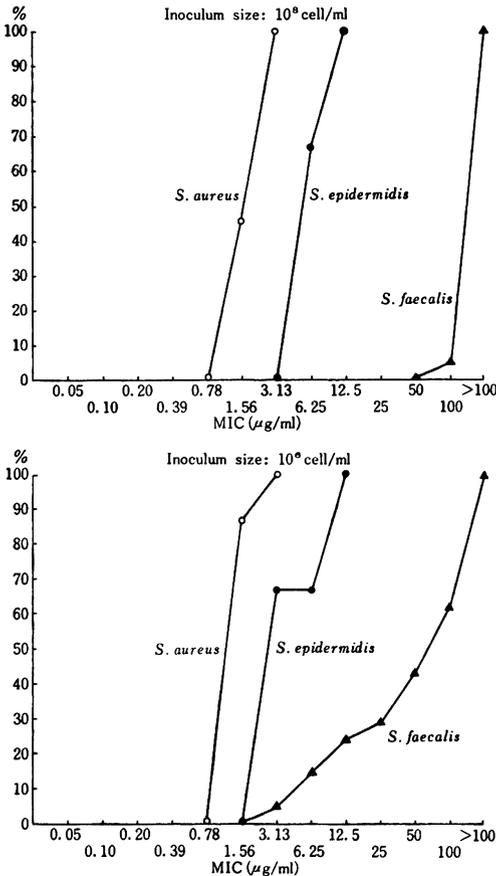
*E. coli* 27株では、Table 5 に示すように、接種菌液

Table 5 Susceptibility of *E. coli* (27 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>			1 (3.7)	1 (7.4)		5 (25.9)	12 (70.4)	4 (85.2)		2 (92.6)			2 (100)
	10 <sup>6</sup>	1 (3.7)	16 (63.0)	5 (81.5)	3 (92.6)		1 (96.3)					1 (100)		
CEZ	10 <sup>8</sup>							2 (7.4)	5 (25.9)	9 (59.3)	4 (74.1)	1 (77.8)	3 (88.9)	3 (100)
	10 <sup>6</sup>						7 (25.9)	13 (74.1)	1 (77.8)	3 (88.9)	1 (92.6)			2 (100)

( ) : Cumulative percent

Fig. 2 Cumulative percent of MICs of gram-positive cocci



が10<sup>8</sup> cells/ml のとき CMX は23株, 85%が12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下で, 多くは1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  で, なかには0.20  $\mu\text{g/ml}$  といったものもあった。しかし, 100  $\mu\text{g/ml}$  以上のものが2株認められた。CEZ は3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が16株, 59%で, 100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上のものが6株あり, CXM が2~3段階優れた抗菌力であった。10<sup>6</sup>

cells/ml のとき, CMX は大部分が0.10~0.39  $\mu\text{g/ml}$  で, 50  $\mu\text{g/ml}$  の1株を除いて1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下とすぐれており, CEZ の大部分が1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であるのに比べると4~5段階も優れていた。

*K. pneumoniae* および *K. oxytoca* 26株では, Table 6 に示すように, 接種菌液が10<sup>8</sup> cells/ml のとき CMX は0.20~50  $\mu\text{g/ml}$  と幅広く分布したが, 10<sup>6</sup> cells/ml では大部分が0.10~0.20  $\mu\text{g/ml}$  で, 3株が0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  であるにすぎなかった。CEZ は10<sup>8</sup> cells/ml のとき3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が18株, 69%であり, 10<sup>6</sup> cells/ml のとき1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が21株, 81%で, 100  $\mu\text{g/ml}$  以上のものが4株も存在したのに比べると, CMX が10<sup>6</sup> cells/ml のときに4段階以上も優れたものであり, 高度耐性菌が全く認められないといえた。

*E. cloacae* および *E. aerogenes* 25株では, Table 7 に示すように, CMX は接種菌液が10<sup>8</sup> cells/ml のとき3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が7株, 28%にすぎないが, 10<sup>6</sup> cells/ml のとき0.10~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が19株, 76%で, すぐれた抗菌力が認められた。残りの株は50  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上であった。CEZ は10<sup>8</sup> cells/ml のとき25  $\mu\text{g/ml}$  が1株, 10<sup>6</sup> cells/ml のとき6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  が2株認められたが, ほとんどが100  $\mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性菌であった。

*S. marcescens* 157株では, Table 8 に示すように, 接種菌液が10<sup>8</sup> cells/ml のとき CMX は3.13  $\mu\text{g/ml}$  に小さい山があり, 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に77株, 49%があった。しかし, 100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上も70株と半数近くを占めた。10<sup>6</sup> cells/ml のときは12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下が88株, 60.5%とさらにすぐれた抗菌力であり, しかも多くが0.20~0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。また, 他の残りの株も50~100  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方, CEZ は10<sup>6</sup> cells/ml のときでも, すべて100  $\mu\text{g/ml}$  以上であり, さらに高濃度を調べた144株中, 400  $\mu\text{g/ml}$  の1株を除いてすべて400  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

Table 6 Susceptibility of *K. pneumoniae* (25 strains) and *K. oxytoca* (1 strain)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>			1 (3.8)	1 (7.7)	1 (11.5)	1 (15.4)	3 (26.9)	7 (53.8)	3 (65.4)	5 (84.6)	3 (96.2)		1 (100)
	10 <sup>6</sup>		12 (46.2)	11 (88.5)	1 (92.3)	2 (100)								
CEZ	10 <sup>8</sup>							4 (15.4)	8 (46.2)	6 (69.2)	1 (73.1)	2 (80.8)		5 (100)
	10 <sup>6</sup>						6 (23.1)	12 (69.2)	2 (76.9)	1 (80.8)		1 (84.6)		4 (100)

( ): Cumulative percent

Table 7 Susceptibility of *E. cloacae* (16 strains) and *E. aerogenes* (9 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>							1 (4.0)	1 (8.0)	5 (28.0)		9 (64.0)	2 (72.0)	7 (100)
	10 <sup>6</sup>		1 (4.0)	6 (28.0)	4 (44.0)	3 (56.0)	1 (60.0)	1 (64.0)		3 (76.0)		1 (80.0)	3 (92.0)	2 (100)
CEZ	10 <sup>8</sup>										1 (4.0)			24 (100)
	10 <sup>6</sup>								1 (4.0)	1 (8.0)			2 (16.0)	21 (100)

( ): Cumulative percent

Table 8 Susceptibility of *S. marcescens* (157 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>					5 (3.2)	9 (8.9)	37 (32.5)	19 (44.6)	7 (49.0)	5 (52.2)	5 (45.4)	20 (68.2)	50 (100)
	10 <sup>6</sup>			19 (12.1)	30 (31.2)	15 (40.8)	9 (46.5)	7 (51.0)	14 (59.9)	1 (60.5)	5 (63.7)	42 (90.4)	15 (100)	
CEZ	10 <sup>8</sup>													144* (100)
	10 <sup>6</sup>													144** (100)

( ): Cumulative percent

\* >400  $\mu\text{g/ml}$ , \*\*  $\geq$ 400  $\mu\text{g/ml}$ Table 9 Susceptibility of *P. vulgaris* (35 strains), *P. mirabilis* (7 strains) and *P.morganii* (2 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CMX	10 <sup>8</sup>			1 (8.3)	1 (16.7)	1 (25.0)	1 (33.3)				5 (75.0)	1 (83.3)		1 (91.7)	1 (100)
	10 <sup>6</sup>	2 (16.7)	3 (41.7)	4 (75.0)	2 (91.7)		1 (100)								
CEZ	10 <sup>8</sup>									3 (25.0)	2 (41.7)	1 (50.0)	1 (58.3)	5 (100)	
	10 <sup>6</sup>							1 (8.3)	3 (33.3)	3 (58.3)				5 (100)	

( ): Cumulative percent

Table 10 Susceptibility of *Citrobacter* sp. (5 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>				1 (20.0)				2 (60.0)			2 (100)		
	10 <sup>6</sup>		3 (60.0)	1 (80.0)			1 (100)							
CEZ	10 <sup>8</sup>										1 (20.0)			4 (100)
	10 <sup>6</sup>								1 (20.0)					4 (100)

( ) : Cumulative percent

Table 11 Susceptibility of *Salmonella* sp. (3 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>			2 (66.7)					1 (100)					
	10 <sup>6</sup>		1 (33.3)	1 (66.7)	1 (100)									
CEZ	10 <sup>8</sup>							2 (66.7)	1 (100)					
	10 <sup>6</sup>						2 (66.7)	1 (100)						

( ) : Cumulative percent

Table 12 Susceptibility of *Shigella* sp. (3 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>		2 (66.7)		1 (100)									
	10 <sup>6</sup>	3 (100)												
CEZ	10 <sup>8</sup>							2 (66.7)	1 (100)					
	10 <sup>6</sup>						1 (33.3)	2 (100)						

( ) : Cumulative percent

Table 13 Susceptibility of *P. aeruginosa* (25 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	10 <sup>8</sup>									2 (8.0)	1 (12.0)	1 (16.0)	8 (48.0)	13 (100)
	10 <sup>6</sup>							1 (4.0)	1 (8.0)	6 (32.0)	8 (64.0)	6 (88.0)	2 (96.0)	1 (100)
CEZ	10 <sup>8</sup>													25 (100)
	10 <sup>6</sup>													25 (100)

( ) : Cumulative percent

*Proteus* sp. 12株では、Table 9 に示すように、接種菌液が $10^8$  cells/ml のとき CMX は 4 株が  $0.20 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  で、他の 5 株が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であったが、CEZ は 3 株が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  で、他はそれ以上であった。 $10^6$  cells/ml のとき CMX は全株が  $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  であったのに対し、CEZ は 7 株、58% が  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$

ml で、他の 5 株は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であり、CMX にすぐれた抗菌力が認められた。

*Citrobacter* sp. 5 株では、Table 10 に示すように、接種菌液が  $10^8$  cells/ml のとき CMX は 1 株  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で、2 株が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  であり、他の 2 株は  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。CEZ は  $25 \mu\text{g/ml}$  の 1 株のほかは  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であり、 $10^6$  cells/ml のときには、CMX は 4 株が  $0.10 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$  で、他の 1 株も  $1.56 \mu\text{g/ml}$  であるのに対し、CEZ は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  の 1 株以外は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で、CMX が非常に優れていた。

*Salmonella typh, paratyphi* の 3 株では、Table 11 に示すように、CMX は接種菌液が  $10^8$  cells/ml のとき  $0.20 \mu\text{g/ml}$  が 2 株で、他も  $6.25 \mu\text{g/ml}$  で、 $10^6$  cells/ml のときは  $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  であるのに対し、CEZ は  $10^8$  cells/ml で  $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $10^6$  cells/ml で  $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。

*Shigella flexnerii, sonnei* 3 株では、Table 12 に示すように、接種菌液が  $10^8$  cells/ml のとき  $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  であり、 $10^6$  cells/ml のときすべて  $0.05 \mu\text{g/ml}$  以下であった。CEZ は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  前後で、CMX が 5 段階も優れていた。

*P. aeruginosa* 25 株では、Table 13 に示すように、接種菌液が  $10^8$  cells/ml のとき 4 株が  $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  とわずかに抗菌力が認められたが、他は  $100 \mu\text{g/ml}$  ないしそれ以上で、 $10^6$  cells/ml のとき  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  が 8 株、32% 認められ、多くが  $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  であった。CEZ は  $10^8$ 、 $10^6$  cells/ml とともに  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であり、全く抗菌力が認められなかった。これまでのグラム陽性桿菌の主なものに対する CMX の MIC の累積百分率を図示すると Fig. 3 のようになる。

*Acinetobacter* sp. 2 株では、Table 14 に示すように、CMX は接種菌液が  $10^8$  cells/ml のとき  $6.25$  と  $50 \mu\text{g/ml}$  であったが、CEZ は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上で、CMX に抗菌力がやや認められた。

Fig. 3 Cumulative percent of MICs of gram-negative bacilli

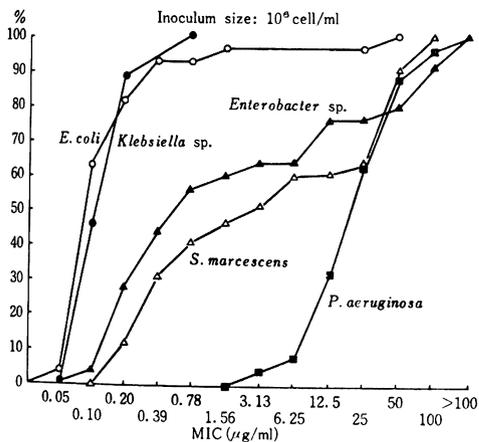
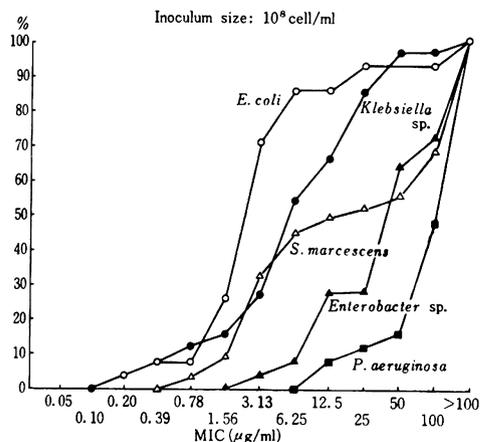


Table 14 Susceptibility of *Acinetobacter* sp. (2 strains)

Antibiotics	Inoculum size	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CMX	$10^8$										1 (50.0)			1 (100)
	$10^6$							1 (50.0)				1 (100)		
CEZ	$10^8$													2 (100)
	$10^6$													2 (100)

( ) : Cumulative percent

Table 15 Serum levels of CMX after an i.m. injection (1g)

Case	Serum concentration of CMX ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	0	1/4 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h
M.O.	0	54.6	40.2	31.4	6.6	2.2	0.7
M.S.	0	28.2	28.2	15.5	5.2	1.9	0.8
J.K.	0	19.4	24.6	19.7	8.7	1.8	0.7
Mean $\pm$ S.D.	0	34.1 $\pm$ 18.3	31.0 $\pm$ 8.2	22.2 $\pm$ 8.2	6.8 $\pm$ 1.8	2.0 $\pm$ 0.2	0.7 $\pm$ 0.1

Table 16 Urine levels and urinary recovery of CMX after an i.m. injection (1g)

Case	Before	0~2 h		2~4 h		4~6 h		Total
	C	C	R	C	R	C	R	R
M.O.	0	6,070	57.7	2,158	13.4	344	4.6	75.7
M.S.	0	2,478	49.6	1,452	14.5	760	5.3	69.4
J.K.	0	3,816	47.7	1,844	15.7	281	0.8	64.2
Mean $\pm$ S.D.	0		51.7 $\pm$ 5.3		14.5 $\pm$ 1.2		3.5 $\pm$ 2.4	69.8 $\pm$ 5.8

C : Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ), R : Recovery rate (%)

## 2) 血中濃度と尿中排泄率

### a. CMX の 1g 筋注のとき

健康成人男子 3 名に CMX の 1g を筋注したときの血中濃度は Table 15 のように、1 名は注射後 15 分に 54.6  $\mu\text{g/ml}$  と、他の 1 名では注射後 30 分に 24.6  $\mu\text{g/ml}$  とピーク値になっていたが、1 名はいずれも 28.2  $\mu\text{g/ml}$  と等しい値であった。3 名の平均値でみると、15 分後に 34.1  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値となった。その後の血中濃度の推移を 3 名の平均値でみると、30 分後 31.0  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 22.2  $\mu\text{g/ml}$  で、比較的高濃度が持続しており、2 時間後 6.8  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後も 2.0  $\mu\text{g/ml}$  で、6 時間後は 0.7  $\mu\text{g/ml}$  と非常に低値であった。3 名の血中濃度値の間には 1 時間まではバラツキがあったが、2 時間後からは比較的近似したものであった。これらの生物学半減時間は 70~80 分、平均で 74.4 分であった。

この筋注時の CMX の尿中排泄率をみると、Table 16 のように、最初の 2 時間に 3 名の平均値で 52% と最も多く排泄され、つぎの 2 時間は 14.5% で、4~6 時間後は 3.5% であった。筋注後 6 時間までの全体の尿中排泄率は 70% と比較的良好であった。この成績を図示したものが Fig. 4 の実線である。

### b. CMX の 1g、1 時間点滴静注のとき

筋注時と同一の 3 名に CMX の 1g をソリタ T-3 液 200 ml を溶解して 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度は、Table 17 に示すように、点滴静注終了時に

Fig. 4 Serum levels and urinary recovery of CMX

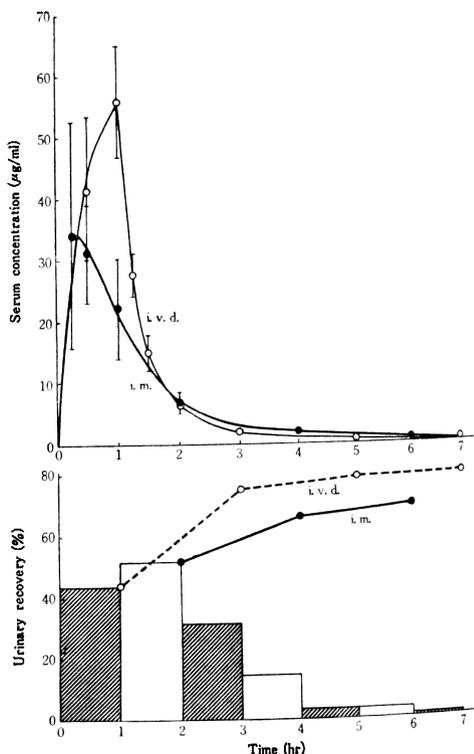


Table 17 Serum levels of CMX after an i.v.d. infusion (1 g)

Case	Serum concentration of CMX ( $\mu\text{g/ml}$ )								
	0	$\frac{1}{2}$ h	1 h*	$1\frac{1}{4}$ h	$1\frac{1}{2}$ h	2 h	3 h	5 h	7 h
M. O.	0	45.6	60.7	31.7	17.6	8.7	2.3	0.7	0.2
M. S.	0	28.4	45.6	23.2	12.0	5.7	1.8	0.5	0.2
J. K.	0	50.7	61.9	28.2	15.3	4.5	1.6	0.5	0.1
Mean $\pm$ S.D.	0	41.6 $\pm$ 11.7	56.1 $\pm$ 9.1	27.7 $\pm$ 4.3	15.0 $\pm$ 2.8	6.3 $\pm$ 2.2	1.9 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1

\*The end of i.v.d. infusion

Table 18 Urine levels and urinary recovery of CMX after an i.v.d. infusion (1 g)

Case	Before	0~1 h		1~3 h		3~5 h		5~7 h		Total
	C	C	R	C	R	C	R	C	R	R
M. O.	0	1,719	49.9	2,023	30.3	818	4.5	208	0.9	85.6
M. S.	0	1,073	46.1	986	33.0	223	4.1	83	1.0	84.2
J. K.	0	4,957	34.7	2,079	31.2	414	2.5	123	0.8	69.2
Mean $\pm$ S.D.	0		43.6 $\pm$ 7.9		31.5 $\pm$ 1.2		3.7 $\pm$ 1.1		0.9 $\pm$ 0.1	79.7 $\pm$ 9.1

C: Urinary concentration ( $\mu\text{g/ml}$ ), R: Recovery rate (%)

Table 19 Pharmacokinetic parameters of CMX after an i.m. injection and after an i.v.d. infusion

Route	Case	$K_a$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$t_{1/2}\beta$ (hr)	$V_1^*$ (L)	$V_d^*$ (L)	$T_{\text{max}}$ (hr)	$C_{\text{max}}^*$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\text{CR}^*$ ( $\text{ml/min}$ )	$\text{AUC}^*$ ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ )
i.m.	M. O.	2.95	3.62	0.59	1.17	7.59	28.6	0.34	47.4	281	59.4
	M. S.	2.37	4.38	0.52	1.33	9.47	44.9	0.34	30.2	390	42.8
	J. K.	1.10	3.51	0.58	1.20	8.28	38.6	0.52	23.5	373	44.7
	Mean	1.97	3.82	0.56	1.24	8.41	37.8	0.39	32.6	354	47.1
i.v.d.	M. O.		2.95	0.69	1.00	6.41	21.6	1.0	59.9	249	66.9
	M. S.		3.39	0.67	1.03	6.79	26.6	1.0	45.8	297	56.2
	J. K.		3.36	0.62	1.12	5.06	23.8	1.0	61.8	246	67.9
	Mean		3.23	0.66	1.05	6.03	23.7	1.0	53.8	261	63.8

\* Standardized (Body surface area:  $1.73 \text{ m}^2$ )

45.6~61.9, 平均56.1 $\mu\text{g/ml}$ のピークとなり、その後の平均値の推移をみると、15分後27.7 $\mu\text{g/ml}$ 、30分後15.0 $\mu\text{g/ml}$ と急速に減少し、1時間後6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後1.9 $\mu\text{g/ml}$ で、4時間後には0.6 $\mu\text{g/ml}$ と非常に低下し、6時間後には0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。その成績は3名の間でバラツキが比較的少なかった。点滴開始後30分の点滴中の値は、すでに平均41.6 $\mu\text{g/ml}$ と高値となっていたが、値にバラツキがみられた。その生物学的半減時間は63分であった。

このときの尿中排泄率は Table 18のように3名の平均値で点滴終了時まで43.6%が排泄されており、注射

終了時から2時間後までも31.5%と多く、つぎの2時間は3.7%と減少した。さらに4~6時間後は0.9%とごくわずかのものとなっていた。点滴終了後6時間までの全体の尿中排泄率は80%と非常に良好であった。ただし、筋注時と比較して、CMXの尿中濃度はやや薄いものであった。これらの排泄状況を図示したものが Fig. 4の破線である。点滴静注のときが筋注のときよりも早期から尿中に排泄され、しかも排泄率が良好であるといえる。

#### c. 薬動学的解析

CMXの1gの筋注および1時間点滴静注により得

Table 20 Clinical results with CMX

Case	Age	Sex	Weight	Diagnosis	Underlying diseases	Causative organisms	Antibiotics given before	Dosis of CMX (g × days)	Clinical effect	Bacterial effect	Side effect	Remarks
1. T. T.	71	f	31	Pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i>	—	2 × 7 (i.v.d.) 1 × 8 (i.m.)	Good	Eradicated	—	
2. T. S.	73	f	41	Pneumonia	Arteriosclerosis	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	—	2 × 22 (i.v.d.)	Good	Eradicated	—	
3. S. M.	72	m	57	Pneumonia	Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i>	—	2 × 25 (i.v.d.)	Good	Eradicated	—	
4. K. T.	79	f	50	Pneumonia	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> <i>Proteus</i> sp.	LCM 0.6 × 8 SBPC 4 × 11 + 2 × 21	2 × 28 (i.v.d.)	Good	Eradicated (→ <i>P. maltophilia</i> )	—	(Flucemide combined)
5. Y. H.	86	m	54	Pneumonia	Hypertension acute renal failure	<i>K. pneumoniae</i>	CEZ 2 × 11 SBPC 5 × 9	2 × 15 (i.v.d.)	Good	Decreased (→ <i>Acinetobacter</i> )	—	
6. S. A.	75	m	47	Pneumonia	Bronchiectasis	?	—	2 × 14 (i.v.d.)	Fair	?	—	JM was combined and effective
7. Y. T.	36	f	37	Pneumonia (PAP)	Mitralstenosis	(Normal flora)	?( × 4)	4 × 9 (i.v.d.)	Poor	?	—	(CEX was effective)
8. H. Y.	59	f	49	Pneumonia	CML, Busulfare pneumonitis	?	MINO 0.2 × 31 0.3 × 5	2 × 5 (i.v.d.)	Unk-own	?	Appetit loss Shibire in mouth	GM, MINO combined
9. T. W.	24	m	51	Pneumonia	AML	<i>K. pneumoniae</i>	LCM 0.6 × 6 CTZ 6 × 3	6 × 6 (i.v.d.) 3 × 4 (i.v.d.)	Unk-own	Superinfection ( <i>P. aeruginosa</i> )	Diarrhea	
10. S. G.	58	m	42	Pneumonia	Cancer of mouth acute hepatitis	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	CBPC 20 × 31 GM 0.16 × 31	2 × 4 (i.v.d.) 4 × 14 (i.v.d.)	Poor	Persistent	—	Nasalsonde (+)
11. J. K.	25	m	58	Sinuitis	Influenza	(Normal flora)	—	2 × 3 (i.v.)	Excel-lent	?	—	
12. K. N.	44	m	54	Cheilitis	Erythroleukemia	<i>S. epidermidis</i>	CEZ 8 × 2 AMK 0.8 × 2	2 × 13 (i.v.d.)	Unk-own	Colonization ( <i>P. aeruginosa</i> )	—	AMK combined
13. K. H.	50	f	40	SBE	AR + MS	<i>S. bovis</i>	—	3 × 21 (i.v.d.)	Fair	?	Fever	
14. N. H.	36	f	49	Sepsis	PSS + SLE	<i>P. morganii</i>	CEZ 8 × 11 TOB 0.18 × 8	2 × 3 (i.v.d.)	Poor	Superinfection ( <i>Bacteroides</i> )	—	Endotoxin shock
15. S. S.	44	f	42	Meningitis	Behçet	?	SM 2 × 5 + 1 × 6 RFP 0.45 × 7	2 × 13 (i.v.d.)	Good	?	—	
16. T. W.	23	m	63	External otitis	AML	<i>S. epidermidis</i>	ACPC 2.25 × 2	2 × 11 (i.v.d.)	Fair	Persistent	—	
17. T. M.	62	f	42	Pyelone-phritis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	?( × 5)	2 × 14 (i.v.d.)	Good	Decreased	—	
18. S. Y.	64	m		Pyelone-phritis	Urinary retention (Catheter)	<i>E. coli</i>	—	2 × 21 (i.v.d.)	Poor	Decreased	—	
19. S. K.	69	f	48	Cystitis	Drug eruption	<i>E. coli</i>	—	2 × 13 (i.v.d.)	Good	Decreased	—	
20. M. O.	69	f	51	Cystitis	SLE Nephrose	<i>S. faecalis</i>	PMPC 0.2 × 7 NA 1.5 × 3	1 × 10 (i.m.)	Fair	Superinfection ( <i>P. aeruginosa</i> )	Diarrhea	

Table 21 Laboratory findings

Case	Age	Sex	Time	Hemamalysis					ESR	CRP	Liver function				Renal function			Urinalysis		Co-ombs						
				Hb (g/dl)	RBC ( $\times 10^4$ )	Th ( $\times 10^4$ )	Ht (%)	WBC N (%)			E (%)	GOT	GPT	AI-P	LDH	T. Bil.	BUN	Creat.	Prot.		Sugar	WBC				
1. T. T.	71	f	B A	14.0 13.6	443 432	24.8 35.2	42.5 42.0	8950 4800	67 73	0 1	23/72 9/22	3+	14 29	6 10	10.5 8.4	356 332	0.7 0.3	10.9 6.5	0.7 0.8	-	-	-	-	-	-	-
2. T. S.	73	f	B A	10.9 10.8	360 349	25.2 18.8	33.0 33.0	7100 4100	76 43	1 5	60 4	3+	27 22	10 13	10.2 7.7	369 297	0.6 0.3	20.3 5.4	1.3 0.8	-	-	-	-	-	-	-
3. S. M.	72	m	B A	13.7 14.1	416 442	43.0 30.6	40.7 41.0	13350 4300	85 67	2 7	110 56	1+	50 31	21 21	18.8 7.0	324 289	0.8 1.3	20.6 17.3	1.3 1.3	+	+	-	-	-	-	-
4. K. T.	79	f	B A	11.3 10.4	451 414	38.9 20.5	36.0 34.0	11700 5800	50 38	1 2	114 35	2+	22 35	15 12	13.1 13.5	297 363	0.2 0.3	28.6 30.3	1.5 1.5	-	-	-	-	-	-	-
5. Y. H.	86	m	B A	10.1 11.4	338 392	39.6 20.5	30.4 36.1	5600 6800	77 57	0 2	61 29	3+	17 17	8 7	4.3 5.9	407 414	0.3 0.5	22 22	1.2 1.2	-	-	-	-	-	-	-
6. S. A.	75	m	B A	13.8 15.1	458 492	36.4 34.1	43.0 46.0	6050 8600	53 6*	3 4	38 4	3+	28 28	20 23	7.0 8.1	315 351	0.5 0.6	23.9 24.5	1.5 1.2	-	-	-	-	-	-	-
7. Y. T.	36	f	B A	11.1 10.4	380 354	31.8 31.6	34.5 31.6	10300 4200	65 39	1 7	90 55	6+	34 15	13 7	6.0 7.9	505 407	1.0 0.3	11 8	0.7 0.8	-	-	-	-	-	-	-
8. H. Y.	59	f	B A	7.5 7.8	290 311	30.5 37.9	26.0 26.5	30000 43000	55 55	4 7	94 102	4+	15 17	7 11	9.2 9.4	860 573	0.6 0.6	5 4	0.8 0.8	-	-	-	-	-	-	-
9. T. W.	24	m	B A	6.3 8.9	217 259	1.6 3.4	19.0 24.0	550 5200	6 2	0 0	60 42	2+	98 65	4 6	287 166	187 >300	1.7 4.5	12 13	0.7 1.0	+	+	-	-	-	-	-
10. S. G.	58	m	B A	11.6 10.7	341 323	36.0 33.9	33.8 31.5	14500 19500	66 72	3 1	79 68	8+	139 317	131 299	86 191	86 188	0.6 2.6	8 7	0.5 0.5	-	-	-	-	-	-	-
11. J. K.	25	m	B A	16.6 15.2	566 535		44.8	6300 5300	63 62	1 3	34	1+	26 29	16 29	68 64	252 248	1.0 0.5	19 10	1.3 1.4	-	-	-	-	-	-	-
12. K. N.	44	m	B A	5.6 6.4	161 182	1.4 8.1	16.0 18.0	900 20700	50 5	1 0	9 9	2+	86 39	213 55	122 83	243 166	1.5 0.9	17 13	0.8 0.7	-	-	-	-	-	-	-
13. K. H.	50	f	B A	11.9 10.5	312 367	36.4 14.8	29.0 34.0	8900 6400	67 60	1 9*	56 37	1+	22 39	18 24	87 95	422 451	0.4 0.5	12 18	0.6 0.5	-	-	-	-	-	-	-
14. N. H.	36	f	B A	9.3 4.0	343 138	3.0 1.0	29.3 13.2	3100 19900	72 51	0 0	63 38	2+	574 >4400	81 476	40.8 17.4	1762 10100	11.2 12.0	29 49	1.0 3.0	+	+	-	-	-	-	-
15. S. S.	44	f	B A	9.0 11.8	274 407	22.6 48.6	29 39	10100 9600	75 68	1 0	152 76	7+	82 32	82 58	500 166	174 120	0.7 0.4	10 17	0.7 0.7	-	-	-	-	-	-	-
16. T. W.	23	m	B A	14.5 13.6	434 402	10.0 16.0	44 39	4000 3660	53 53	1 0	6 14	$\pm$	42 41	4 6	92 93	223 431	0.4 0.7	11 8	1.0 0.9	-	-	-	-	-	-	-
17. T. M.	62	f	B A	12.7 12.7	431 415	38.2 42.3	38.0 38.0	14950 8100	79 71	1 4*	136 2	3+	67 70	41 62	11.9 10.0	363 334	0.6 0.4	63 25	2.1 1.4	+	+	-	-	-	-	-
18. S. Y.	64	m	B A	9.5 12.2	478 408	19.6 31.8	45.8 38.0	15700 4550	83 88	0 1	84 32	4+	67 22	41 17	11.9 5.9	363 496	0.6 0.4	63 12.2	2.1 0.7	+	+	-	-	-	-	-
19. S. K.	69	f	B A	13.5 13.7	430 425	33.2 41.0	40.0 41.0	4500 5500	51 93	2 1	25 50	1+	16 34	17 37	5.9 8.7	496 316	0.4 0.3	12.2 16.7	0.7 0.8	$\pm$	$\pm$	-	-	-	-	-
20. M. O.	69	f	B A	10.5 10.5	317		34.0	2300	74	1	86	4+	42	36	83	460	0.3	16	0.8	+	+	-	-	-	-	-

B : Before, A : After \* Cases of eosinophilia

られた血中濃度から、Two compartment open model により求められた薬力学的パラメーターは Table 19 のようなものであった。すなわち、3名の平均値について検討すると、筋注では注射後23分にピークとなり、その値は32.6  $\mu\text{g/ml}$  で、 $t_{1/2\beta}$  は1.24時間、Vd が37.8 L と大きかった。AUC は47.1  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$  となった。一方、1時間点滴静注では終了時にピークとなるが、その値は53.8  $\mu\text{g/ml}$  で、 $t_{1/2\beta}$  は1.05時間とやや短縮し、Vd は23.7 L と小さくなった。AUC は63.8  $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$  と筋注時よりもはるかに大きな値であった。

これらの平均値についての薬力学的パラメーターによって求められた Simulation curve が Fig. 4 であり、実測値とよく一致したものであった。

### 3) 臨床成績

九州大学第一内科および関連病院内科の入院患者で、感染症と診断されたものに CMX を使用した。

症例は Table 20 に示すように、24歳から86歳の男子9例、女子11例で、肺炎10例、尿路感染症4例、菌血症2例、髄膜炎、副鼻腔炎、口唇潰瘍、外耳道炎の各1例、計20例であった。何れの症例も何らかの基礎疾患を有するものであった。とくに、白血病や膠原病に感染症を合併してきたものや、カテーテル挿入といった難治性の要因の強いものが半数近く存在した。また、すでに抗生剤が使用され、無効であったものも多かった。

起炎菌と考えられるものは、肺炎では肺炎球菌、インフルエンザ菌が多く、肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌が+緑膿菌+セラチアといったグラム陰性桿菌によるものもあった。尿路感染症は3例までが大腸菌で、1例が腸球菌であった。菌血症の検出菌は SBE の *Streptococcus bovis* と敗血症の *P.morganii* であった。そのほかはとくに明らかなのがなく、*S. epidermidis* の検出されたものが2例あった。

CMX の投与量と投与法は、1g をソリタ T-3 液200 ml に溶解して1時間かけて朝夕2回点滴静注するのを原則としたが、重症例では1日3~6g を用いた。また、なかには静注や筋注も行った。投与期間は3~28日間で、多くが2週間前後であった。

臨床効果は肺炎10例では有効5例、やや有効1例、無効2例、判定不能2例であった。有効例はいずれも喀痰から *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *K. pneumoniae* の検出された症例で、やや有効の1例は起炎菌の明らかでないものであった。無効例の2例のうち1例は PAP で、Josamycin (JM) の併用により治癒し、1例は誤嚥の頻繁にある重症肺炎例で、多種類の菌種の混合感染によるものであった。また、判定不能例は5日間で副作用のために中止し、Cephalexin

(CEX) が有効であった症例と、Gentamicin (GM) と Minocycline (MINO) を併用した症例であった。尿路感染症の4例では有効2例、やや有効1例、無効1例であった。起炎菌別では *E. coli* による2例は有効で、*E. coli* であったが留置カテーテル施行例で無効であった。*S. faecalis* によるものがやや有効であった。菌血症の2例では、*S. bovis* による SBE 例ではすでに他剤により治療されていたために、充分な治療効果をみることができず、やや有効とした。*P.morganii* による敗血症例は使用開始直後に Shock となり、無効であった。そのほかの4例では、著効1例、有効1例、やや有効1例、判定不能1例であった。*S. epidermidis* の分離されていた症例はやや有効例と、Amikacin (AMK) 併用の判定不能例であった。

全体として有効率をみると、17例中著効、有効が9例、53%で、やや有効4例を入れると76%となった。

副作用として症状を訴えたものは、口内異和感と食欲不振の1例と下痢の2例、発熱と好酸球増多をきたした1例の計4例、20%であった。

検査成績を表示したものが Table 21 であるが、好酸球増多傾向のみとめられたものが4例とやや多かったほかには、肝・腎機能、尿所見などに変化は全く認められなかった。また、クームス試験を行った5例ではいずれも陰性であった。

## 4. 考 察

新しく開発された  $\beta$ -lactamase に安定な注射用セファロsporin系抗生物質である CMX はグラム陰性桿菌に対する抗菌力が增強されるとともに、これまでの Cephalosporin 系抗生物質が無効であった *Enterobacter*, *Serratia* 群に有効で、緑膿菌に対しても抗菌力があるといわれている。また、*Streptococcus pyogenes* や *S. pneumoniae* といったグラム陽性球菌や *Bacteroides* 群にもすぐれた抗菌力があるといわれている<sup>2)</sup>。

われわれも九州大学第一内科入院患者から分離された臨床分離株について、CMX の抗菌力を測定し、CEZ の値と比較検討した。*S. aureus* や *S. epidermidis* では CMX は CEZ に1段階劣る成績であったが、大部分が 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であり、充分臨床で有効なものと考えられる。このことは最近開発されている他の第三世代の Cephalosporin 系薬剤が極端に抗菌力の低下しているのと対照的である<sup>3)</sup>。*S. pyogenes* や *S. pneumoniae* に対する MIC は0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下であるといわれており<sup>2)</sup>、われわれの肺炎例に有効であったことからもうなずける。しかし、*S. faecalis* については、抗菌

力の弱い CEZ よりもさらに劣るものが多かったが、一部の株には CMX の MIC の方が小さいものもあった。

グラム陰性桿菌について、最近とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. などに対する CEZ の抗菌力の低下の著しいことが注目されているが、今回のこれらに対する CEZ の成績は、接種菌液が  $10^6$  cells/ml のときに多くが  $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。しかし、CMX のこれらの菌種に対する MIC は  $0.10 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  と非常にすぐれた値であり、CEZ よりも 4～5 段階優れているといえる。しかし、接種菌液が  $10^8$  cells/ml の成績では、CMX も CEZ の成績とあまり変わらないものとなっている。これは MIC 測定をスポット法で行っているためか (±) の判定領域が非常に幅広く、(－) との区別が困難であるためで、実際にはもっと小さい値であるのかも知れない。このような現象は Cefotiam でまず気付かれており<sup>4)</sup>、7-ACA の 7 位の側鎖が両方で類似していることに関係があるかも知れない。しかし、一般に第三世代の Cephalosporin 系薬剤といわれるものに共通しているようでもある。

さらに、CEZ の抗菌力が殆ど認められなかった *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens* に対して、CMX の MIC が  $0.20 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  のものが 60% 以上もあり、非常に優れた抗菌力であった。また、*P. aeruginosa* についても、CEZ には全く抗菌力が認められなかったが、CMX には接種菌液が  $10^6$  cells/ml のときに  $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  といった、充分とはいえないまでも、ある程度の抗菌力が認められた。

*Salmonella* や *Shigella*, *Citrobacter* などの臨床分離株について調べた成績も、少数株であるが、CMX に非常に優れた抗菌力が認められた。

これらの成績は他施設での成績とよく一致するものであった<sup>2)</sup>。われわれは検討できなかったが、日常よく検出される *H. influenzae* に対する CMX の MIC は接種菌液が  $10^6$  cells/ml の時すべて  $0.20 \mu\text{g/ml}$  以下であると報告されている<sup>2)</sup>。

CMX の吸収・排泄については、われわれは同一健康成人での 1g の筋注時と 1 時間点滴静注時の血中濃度と尿中排泄率を検討した。3 名の平均値についてみると、筋注では 23 分後に  $32.6 \mu\text{g/ml}$  のピークになるのに対し、1 時間点滴静注では点滴終了時に  $53.8 \mu\text{g/ml}$  のピーク値が得られ、AUC も  $47.1$  と  $63.8 \mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$  で、点滴静注の方が 1.4 倍と大きく、有利であると考えられる。本剤は尿中によく排泄されるが、点滴静注では当然のことながら早期から尿中に排泄され、注射終了後 6 時間までの尿中排泄率も点滴静注の方が 80% と大であった。Dibekacin などでは両者に大差がなかったが<sup>5)</sup>、1g

といった大量の場合には、 $t_{1/2\beta}$ ,  $V_d$  などに多少の差が出るようで、 $t_{1/2\beta}$  は点滴静注の方が短縮しているが、さらに One shot 静注の方が短くなるようである<sup>2)</sup>。

このような優れた抗菌力である CMX の 1g を原則として朝夕 2 回、点滴静注法による治療を試みた。対象は肺炎 10 例、尿路感染症 4 例、菌血症 2 例、その他 4 例の計 20 例であったが、3～28 日間の使用で、著効 1 例、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 4 例、判定不能 3 例で、有効率 53% と比較的悪い成績であった。これにやや有効を加えても 76% にすぎなかった。これは他剤の無効であった重篤な基礎疾患を有するものや難治性要因の強い症例が多かったためである。全国の研究機関からの集計成績では、CMX の有効率は呼吸器感染症が 78%、尿路感染症 86%、敗血症 83% で、内科全体では 79% が有効となっている<sup>2)</sup>。起炎菌別では *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* などによるものに有効であった。起炎菌の明らかにできなかったものに限って臨床効果が不十分であった。副作用として、下痢、口内異和感、発熱などが 4 例に認められ、比較的高頻度であった。しかし、薬剤を中止したのは 1 例のみで、それほど重篤なものではなかった。検査成績でも、肝・腎機能には何ら変動を与えなかったが、軽度であったが、実数として 300 以上の好酸球増多傾向を示したものが 4 例と多かった。この点については、さらに症例を増やして検討してみる必要がある。

## 文 献

- OCHIAI, M.; O. AKI, A. MORIMOTO, T. OKADA & Y. MATSUSHITA: New cephalosporin derivatives with high antibacterial activities. Chem. Pharm. Bull. 25: 3115～3117, 1977
- 清水喜八郎, 五島瑳智子, 斉藤 篤, 松本慶蔵, 石神襄次, 国井乙彦, 河田幸道: 第 28 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム II SCE-1365. Chemotherapy 29(1): 88～95, 1981
- 沢江義郎, 岡田 薫, 柳瀬敏幸, 滝井昌英, 竹森紘一, 横田英子, 筒井俊治, 小森須美子, 藤井シツエ: Cefitoxime (CZX) の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 28 (S-5): 405～419, 1980
- 沢江義郎, 竹森紘一, 横田英子, 長井久仁雄, 永野英世: Cefotiam (SCE-963) の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 27 (S-3): 344～356, 1979
- SAWAE, Y.; M. TAKII & Y. HATTA: Pharmacokinetics of Dibekacin and its clinical efficacy after intravenous drip infusion. Current Chemotherapy & Infectious Disease 1: 1047～1049, 1980

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFMENOXIME (SCE-1365)

YOSHIRO SAWAE, KAORU OKADA and TOSHIYUKI YANASE

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Kyushu University

MASAHIDE TAKII

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Fukuoka University

HIDEO NAGANO and SEIHO NAGAFUCHI

Internal Medicine, Karatsu Red Cross Hospital

Laboratory and clinical studies were carried out on cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new semisynthetic cephalosporin antibiotic, and results were as follows.

### 1. Antimicrobial activities

MICs of cefmenoxime against various clinical isolates were determined. With the inoculum size of  $10^6$  cells/ml, percentages of strains susceptible to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  or less were *Staphylococcus aureus* 100%, *Staphylococcus epidermidis* 100%, *Streptococcus faecalis* 24%, *Escherichia coli* 96%, *Klebsiella* sp. 100%, *Enterobacter* sp. 76%, *Serratia marcescens* 61%, *Proteus* sp. 100%, *Citrobacter* sp. 100%, *Salmonella* sp. 100%, *Shigella* sp. 100%, *Pseudomonas aeruginosa* 32%, *Acinetobacter* sp. 50%. Especially, MICs of much more strains of GNB were 0.10~1.56  $\mu\text{g/ml}$ . With  $10^8$  cells/ml inoculum size, MICs of cefmenoxime were much more potent than those with  $10^6$  cells/ml.

### 2. Serum concentration and urinary recovery rate

Serum concentrations of cefmenoxime were measured in 3 healthy adults, given 1 g of cefmenoxime by an i.m. injection or by a one-hour i.v.d. infusion. The peak of mean serum concentration was 34.1  $\mu\text{g/ml}$  at 15 minutes after an i.m. injection, and  $t_{1/2\beta}$  was 74 minutes. After a one-hour i.v.d. infusion, the peak of mean serum concentration was 56.1  $\mu\text{g/ml}$  at the end of the infusion, and  $t_{1/2\beta}$  was 63 minutes. Urinary recovery rate were 70 and 80% respectively.

### 3. Clinical efficacy

Ten patients with pneumonia, 4 patients with urinary tract infection, 2 patients with bacteremia and 4 patients with other infections were treated with cefmenoxime daily dose of 1~6 g for 3~28 days. Clinical responses were good in 9, fair in 4, poor in 4 and unknown in 3 patient. As the side effects of cefmenoxime, diarrhea, fever and pain in the month were observed in 4 patients, and eosinophilia were observed in 4 patients.